

ネコ迷走神経求心系の橋結合腕傍核への投射

金沢大学医学部脳神経外科学講座 (主任: 山下純宏教授)

染 矢 滋

(平成1年6月29日受付)

副交感神経の求心系は、感覚伝達系の機能の他に個体保存のための諸反射に必須の役割を果たしている。本研究は、副交感神経に属する迷走神経の求心系に関する研究の一環として、橋結合腕傍核への投射についての検索を目的とした。浅麻酔非動化ネコ40匹について、頸部迷走神経の電気刺激による誘発電位を、橋結合腕傍核 (parabrachial nuclei, PBN) の外側核 (lateral parabrachial nuclei, PBNl), および内側核 (medial parabrachial nuclei, PBNm) において記録した。PBNl では陽-陰-陽の3相波が両側性に記録された。同側迷走神経刺激の場合、初期陽性波の立ち上がり潜時は、 12.4 ± 0.5 msec (mean \pm S.D.) ($n=5$), 持続は 25.6 ± 4.0 msec, 振幅は $173.2 \pm 53.6 \mu V$ であった。15 Hz 以上の高頻度刺激で反応が消失し、連続2発刺激による回復過程で完全回復に400 msecの刺激間隔を要し、サイアミラールソディウム (20 mg/kg) の経静脈投与により反応が抑制され、完全回復に120分を要した。PBNm においては、初期陽性波の立ち上がり潜時は 9.5 ± 0.8 msec ($n=6$), 持続 26.5 ± 4.0 msec, 振幅は $206 \pm 95.7 \mu V$ であった。反応の性質は PBNl のそれと同じであった。以上より、迷走神経求心系は、橋結合腕傍核外側核、内側核へ両側性に投射し、脳幹網様体を介した多シナプス性の反応であると推定された。

Key words vagal nerve, parabrachial nuclei, lateral parabrachial nuclei, medial parabrachial nuclei, evoked potential

迷走神経は外耳道の体性感覚、喉頭、胸部および腹部内臓の知覚を伝導する求心性線維および、呼吸器、循環器、消化器などへの遠心性線維を含み、その機能も多岐にわたる。とりわけ迷走神経による中枢への衝撃は、呼吸器および上部消化管からの有害物質の排出(咳嗽および嘔吐)に関与し、個体保存に欠くべからざるものである。また味覚は、食物摂取に際しそれが有益かあるいは有害かを判別し嚥下または嘔吐することや、唾液、消化液の分泌など消化、吸収に関しても重要な役割を果たしている。

変性実験によると、迷走神経求心性線維は同側の弧束核の中央と尾側領域¹⁾、Cajal 核および対側の弧束核1/3に投射している²⁾。迷走神経の電気刺激による延髄

誘発電位の研究では、Anderson ら³⁾は弧束核、Cajal 核で誘発反応を記録している。弧束核からの投射線維については、4つに分類できる^{4)~15)}。すなわち、1. 疑核・迷走神経背側運動核・脊髄中間外側核など、内臓領域へ軸索を送るニューロン群、2. 三叉神経運動核・顔面神経核・舌下神経核などの運動ニューロン群、3. 下位脳幹の中継核、とくに結合腕傍核、4. 視床下部・扁桃体などの前脳基底領域である。この中でも橋結合腕傍核は、味覚伝導路の中継核として注目されるようになった。Hermann ら¹⁶⁾は、ラットの結合腕傍核のニューロンのなかには、味覚線維からの入力と、頸部迷走神経幹からの入力とが集中すると報告した。以上より迷走神経求心性衝撃の橋結合腕傍核への

Abbreviations: GVA, general visceral afferent; H, horizontal position; L, lateral position to the left; OB, obex; PBN, parabrachial nuclei; PBNl, lateral parabrachial nuclei; PBNm, medial parabrachial nuclei; R, lateral position to the right; VPM, posteromedial ventral nuclei; VPMpc, parvocellular part of the posteromedial ventral nuclei

投射の成績は一致をみない。

著者は、迷走神経の中枢内伝導路に関する研究の一環としてネコ頸部迷走神経中枢端を電気刺激し、平均加算法を用いて誘発電位を記録することにより、弧束核から前脳へ向かう求心性線維の中継核である橋結合腕傍核外側核 (lateral parabrachial nuclei, PBNl)、内側核 (medial parabrachial nuclei, PBNm) への迷走神経求心系の投射を検索した。

材料および方法

I. 実験動物の準備

実験には体重2.1~4.5kgの成ネコ40匹を使用した。サイアミールソディウム 20mg/kg、またはペントバルビタールソディウム 25mg/kg の静脈内注射により麻酔導入し、股静脈にポリエチレンチューブを挿入し、実験中の補液および薬剤投与の経路とした。各手術創には1%リドカインを注射した。気管切開を施し、パンクロニウムブロマイド 0.1mg/kg の静脈内注射により非動化した後、人工呼吸器に接続して間歇陽圧呼吸を維持した。標準換気量として毎分換気回数を33回、1回換気量を7ml/kgとした。維持麻酔としてはペントバルビタールソディウムを用い、実験中パンクロニウムブロマイドと共に適宜追加し、浅麻酔非動化の状態で実験を行った。実験室の室温は27°C、湿度70%に保ち、動物は温水パッドにて直腸温35~38°Cに維持した。

II. 迷走神経および脳の露出

動物を腹臥位にして、下位脳幹定位脳座標図¹⁷⁾を適応するため、頭部を眼窩下縁-外耳孔面を水平面より35度前屈させて定位脳固定装置に固定した。さらに第7頸椎の棘突起を固定して橋および延髄背面がほぼ水平になる様にした。両側の側頸部に切開を加え、迷走神経を求め、伴走する交感神経と分離して頸部下端で切断した。

後頭部から後頸部にかけて正中切開を加え、歯科用ドリルおよび碎骨鉗子を用い、後頭下開頭を施し、硬膜を切開しクモ膜を除去した後、小脳を摘除し、骨性テントの一部を除去した。橋および延髄の背側面を十分に露出し直視下に記録電極を垂直に刺入した。橋、延髄の表層ならびに迷走神経には37~38°Cに温めたミネラルオイルをおき冷却と乾燥を防いだ。

III. 神経の電気刺激および誘発電位の記録

頸部迷走神経中枢端の刺激には間隔2mmの白金双極電極を装着した。迷走神経の電気刺激にはアイソレーター SS-101J (日本光電、東京) を介した電気刺激装置 SEN-1101 (日本光電、東京) により、持続0.5

msec の矩形波電流を用いた。誘発電位の記録には、電極の刺入を容易にするために、外径200 μ mのステンチールパイプに、直径50 μ mのテフロンコーティングしたタングステン線を挿入し、その先端を約70 μ m突出させた単極電極を使用した。不関電極として銀製のネジを前頭骨上に装着した。誘発電位は、高入力インピーダンス前置増幅器 AZV-8 (日本光電、東京)、および時定数0.3秒に設定した RC 増幅器 AVH-10 (日本光電、東京) を用い、オシロスコープ VC-10 (日本光電、東京) で観察すると共に、電子計算機 ATAC-450 (日本光電、東京) により、50回平均加算し、X-Y プロッター 7225 A plotter (Hewlett Packard) を用いて記録した。記録電極はネコ下位脳幹定位脳座標図¹⁷⁾に従って、マイクロマニピュレーターにより刺入した。

IV. 記録部位の確認

記録が終わった時点で、電極刺入の1か所において、記録電極を陰性として70 μ Aの直流を60秒間通電し、電極先端に凝固巣を作製した。実験終了後脳を10%ホルマリンで固定し、セイロジン包埋したあと50 μ mの連続切片を作製し、ニッスル染色を施して通電による凝固巣の位置を確認し、記録点を同定した。

成 績

頸部迷走神経を閾値上の強さ (0.5msec, 4V, 1Hz) で電気刺激した。記録した誘発電位は、脳幹地図¹⁷⁾に投射した。図1~4では、門を通る断面を基準面とし、これより吻側の面をOB (Obex)、基準点より左右および上下方向の位置をL (lateral position to the left), R (lateral position to the right), H (horizontal position)、で表し、数字の単位はmmで示した。結合腕傍核の外側核および内側核で誘発電位が得られた。門より吻側11.0mm, (OB 11.0, 図1), 12mm, (OB 12.0, 図2~4) の断面で、結合腕傍核の外側核、内側核で反応を記録した。図5には、図1~4までの各断面から記録した電位の分布を第一陽性波の振幅別に示した。

I. 結合腕傍核外側核 (PBNl) における誘発電位

1. 誘発電位の波形、分布、潜時、振幅

誘発電位の形は、基本的に陽-陰-陽の三相波であった。同側刺激では、初期陽性波の振幅が50 μ V以上の誘発電位が得られた部分は広範囲にわたっていた (図1, 3, 5)。初期陽性波が100 μ V以上の大きな振幅の反応が得られた部位は、腹外側部であった。反応は両側性に得られ、同側刺激の場合、初期陽性波の立ち上がり潜時は 12.4 ± 0.5 msec (mean \pm S.D.) (n=5)、持続は 25.6 ± 4.0 msec、振幅は 173.2 ± 53.6

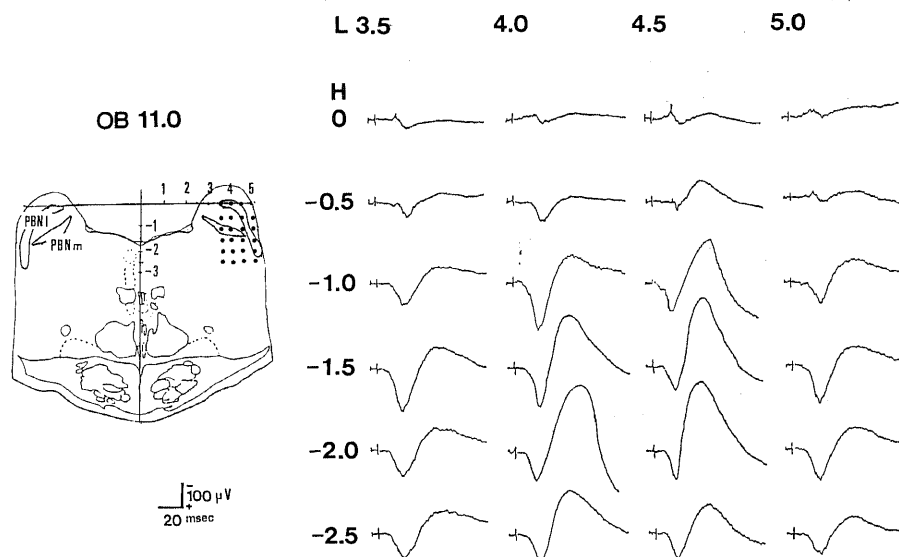


Fig. 1. Evoked potentials recorded at each point marked by a dot in the transverse section of OB (obex) 11.0 by electrical stimulation of the ipsilateral vagal nerve in the neck. OB 11.0 represents the plane 11.0mm rostral to the obex. Horizontal positions below zero are designated as H -1.0, H -2.0, etc. in millimeters. Lateral positions to the left of the midline are designated as L 1.0, L 2.0, etc. in millimeters. PBNl, lateral parabrachial nuclei; PBNm, medial parabrachial nuclei.

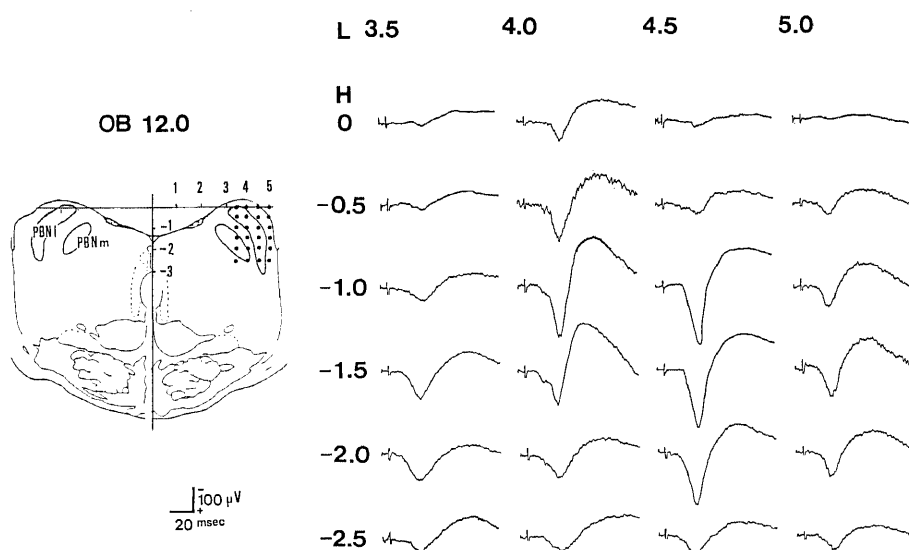


Fig. 2. Evoked potentials recorded at each point marked by a dot in the transverse section of OB 12.0 by electrical stimulation of the ipsilateral vagal nerve. OB 12.0 represents the plane 12.0mm rostral to the obex. The axes and abbreviations are the same as in Fig. 1.

μV であった (表 1). 陰性波と第 2 陽性波の潜時と振幅については各実験により変動が大きかった.

対側迷走神経刺激による場合, 反応の初期陽性波の振幅が $50 \mu V$ 以上の誘発電位が得られた部分は限局

していた (図 4, 5). 立ち上がり潜時は, 同側刺激の反応のそれよりやや長く 16.5 msec , 振幅は同側刺激によるそれよりやや小さく $106.0 \mu V$ であった (表 1).

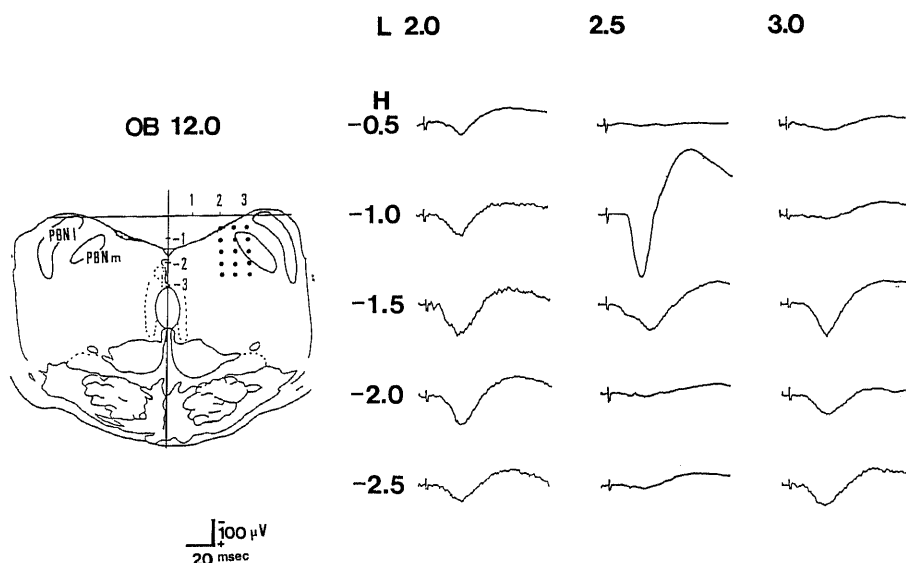


Fig. 3. Evoked potentials recorded at each point marked by a dot in the transverse section of OB 12.0 by electrical stimulation of the ipsilateral vagal nerve. The axes and abbreviations are the same as in Fig. 1.

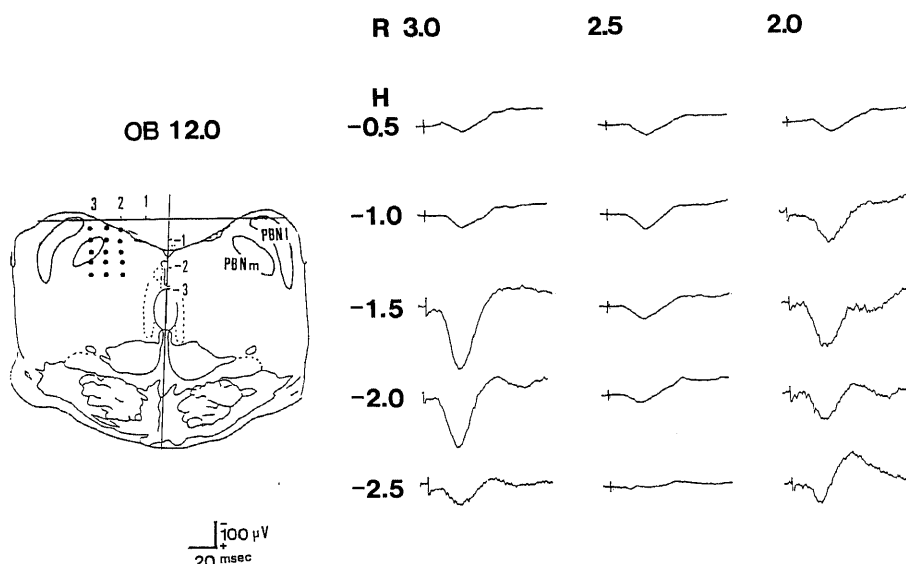


Fig. 4. Evoked potentials recorded at each point marked by a dot in the transverse section of OB 12.0 by electrical stimulation of the contralateral vagal nerve. OB 12.0 represents the plane 12.0mm rostral to the obex. Lateral positions to the right of the midline are designated as R 1.0, R 2.0, etc. in millimeters.

2. 刺激の強さによる誘発電位の変化

同側頸部迷走神経刺激により PBNl で典型的な波形で最大の反応が得られた誘発電位について刺激電圧を種々に変化させることによる誘発電位の変化を図 6 に示した。刺激電圧を高めていくと 0.6V で初めて有意な反応が得られ、さらに刺激電圧を高めると反応が増大するが、4V 以上ではもはや増強は認めなかった。立ち上がり潜時については、0.6V では 13.5msec と長

かったが、1V 以上では 12.4msec で変化は見られなかった。

3. 高頻度刺激による誘発電位の変化

迷走神経に閾値上の電気刺激を種々の頻度で与え、それによる誘発電位の変化を図 7 に示した。0.5Hz 刺激と 1Hz 刺激では反応に著変を認めないが、それ以上の刺激頻度では振幅は減少した。1Hz 刺激で得られた反応の初期陽性波の振幅に対し、2Hz の刺激で得ら

Table 1. Latencies and amplitudes of the initial positive waves of the evoked potentials of the parabrachial nuclei responding to the electrical stimulation of the vagal nerve

Ipsilateral Parabrachial Nuclei

| Nuclei | No. of samples | Initial Latency (msec) | Duration (msec) | Amplitude (μ V) |
|-------------------|----------------|---------------------------|--------------------|-------------------------|
| PBNl | 5 | 12.4 \pm 0.5 | 25.6 \pm 4.0 | 173.2 \pm 53.6 |
| PBNm | 6 | 9.5 \pm 0.8 | 26.5 \pm 4.0 | 206.5 \pm 95.7 |
| (mean \pm S.D.) | | | | |

Contralateral Parabrachial Nuclei

| Nuclei | No. of samples | Initial Latency (msec) | Duration (msec) | Amplitude (μ V) |
|--------|----------------|---------------------------|--------------------|-------------------------|
| PBNl | 1 | 16.5 | 26.8 | 106.0 |
| PBNm | 1 | 11.4 | 25.4 | 118.0 |

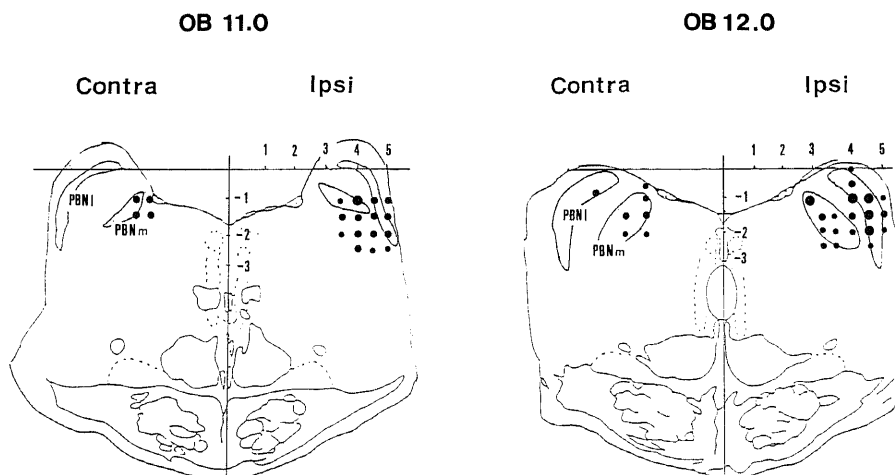


Fig. 5. Distribution of evoked potentials recorded in the transverse sections of OB 11.0 and OB 12.0 by electrical stimulation of the ipsilateral and contralateral vagal nerves. The following symbols represent amplitude of the first positive waves. •, 50~99 μ V; •, 100~200 μ V; ●, larger than 200 μ V.

れた反応の振幅はその82%, 10Hz ではその21%で、刺激頻度の増加と共にさらに減少し、15Hz 以上では反応は得られなかった。

4. 連続2発刺激に対する誘発電位の変化

迷走神経に閾値上強度の連続2発電気刺激を種々の間隔で与え、それによる誘発電位の変化を検索した(図8A)。図8Bのグラフは第1刺激で誘発された反応の初期陽性波に対して、第2刺激で誘発された反応の初期陽性波の振幅を百分率で表した。刺激間隔20msec で初めて明瞭に第2刺激による反応が認められた。刺激間隔の延長につれて、第2刺激による反応は第1刺激による反応に近づき、100msec で50%, 300msec で95%, 400msec でほぼ完全に回復した。

5. バルビタール剤投与による誘発電位の変化

迷走神経電気刺激による誘発電位におよぼすバルビタール剤の影響をみるために、短時間作用性の性質を

もつ、サイアミラールソディウム 20mg/kg を経静脈的に投与し、誘発電位の変化を観察した(図9)。図9Aは、投与前と投与後各時間の誘発電位であり、図9Bのグラフは初期陽性波の振幅の経時の変化を投与前コントロールに対する百分率で示したものである。振幅は投与10分後には、無反応となり、以後次第に回復した。30分後には40%, 60分後には60%, 120分後には完全回復した。

II. 結合腕傍核内側核(PBNm)における誘発反応

PBNmにおいても迷走神経電気刺激により、基本的に陽-陰-陽の3相波が両側性に得られた(表1)。同側刺激の場合PBNmのほぼ全域にわたって50 μ V以上の初期陽性波が得られたが、特にその背内側部で200 μ Vを越える大きな反応が得られた。初期陽性波の立ち上がり潜時は 9.5 ± 0.8 msec(n=6)、持続は 26.5 ± 4.0 msec、振幅は $206.5 \pm 95.7 \mu$ Vであった。

Intensity of stimulation

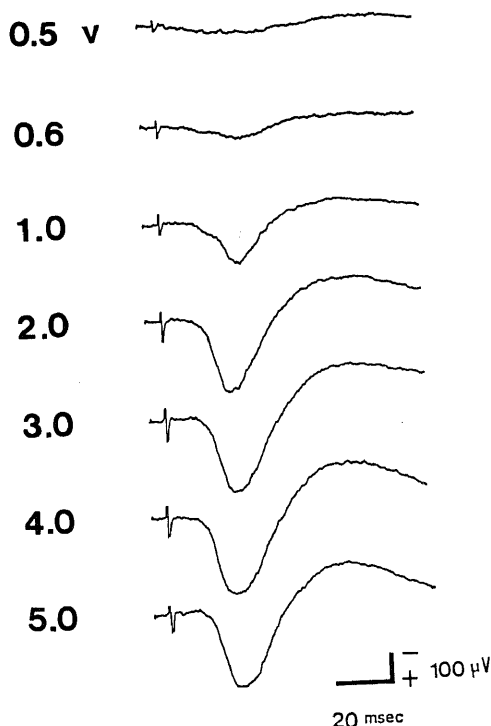


Fig. 6. Potentials evoked in PBN1 at stimulus intensities of vagal nerve increasing from above downwards as indicated to the left.

Frequency of stimulation

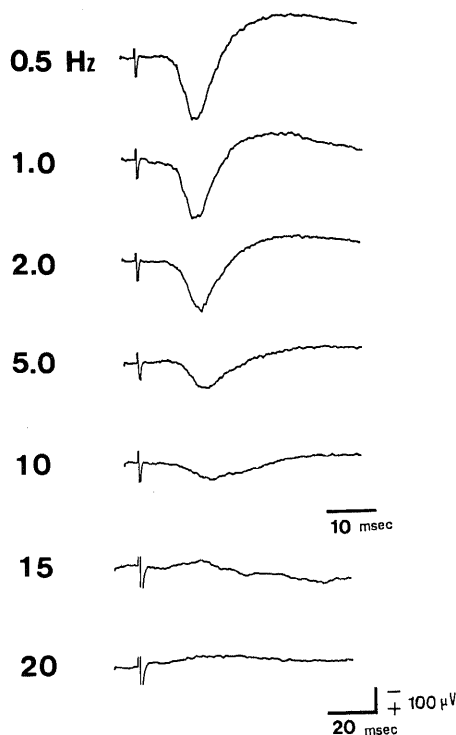


Fig. 7. Potentials evoked in PBN1 at stimulus frequency of vagal nerve increasing from above downwards as indicated to the left.

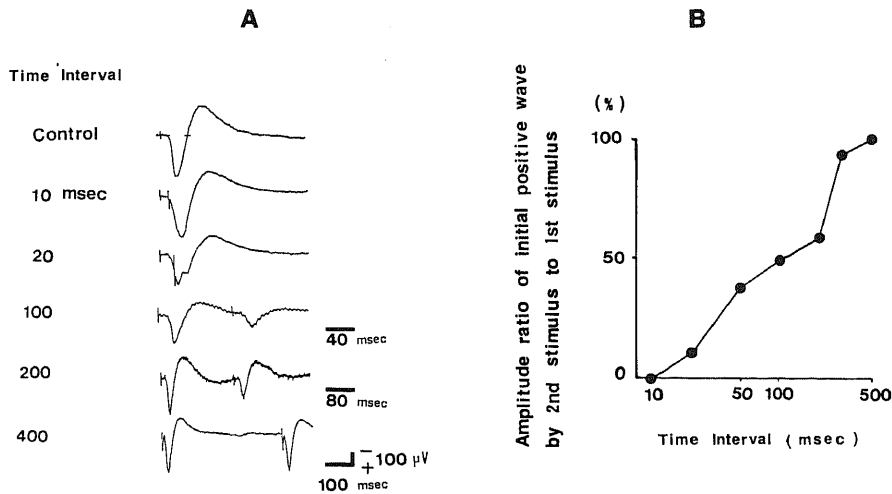


Fig. 8. Evoked potentials recorded in PBNl by double electrical stimulation of the vagal nerve. A: Evoked potentials in response to double stimulation of various intervals. "Control" indicates a response to single stimulus. B: The vertical axis shows the ratio of the amplitude of the initial positive wave in control response to that in the amplitude, as percentage to control. The horizontal axis shows the time interval between two stimulations in milliseconds.

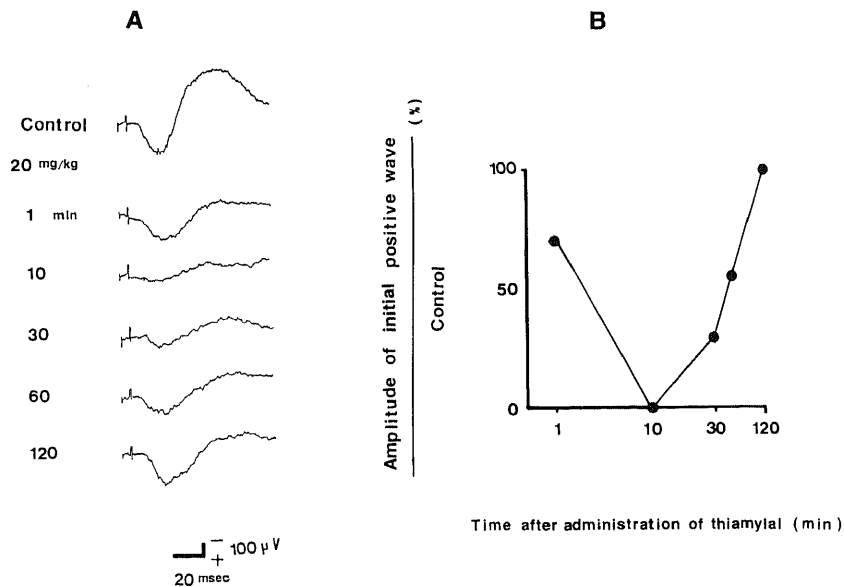


Fig. 9. Evoked potentials recorded in PBNl by stimulation of the vagal nerve after intravenous administration of thiamylal sodium 20mg/kg. A: Evoked potentials recorded before and after the administration. The time after the administration of thiamylal is presented from above downwards as indicated to the left. B: Amplitudes of the initial positive waves after the administration are shown as percentage to control.

対側刺激の場合、初期陽性波の立ち上がり潜時は11.4msec、振幅は118.0 μ Vであった。

同側迷走神経電気刺激により、最大の反応が得られた位置に記録電極を固定し、反応の性質を検索した。刺激電圧を高めていくと、0.6Vで反応が出現し4V以上ではもはや反応の増大は認められなかった。15Hz以上の高頻度刺激で反応はみられなくなった。連続2発刺激に対して、第2刺激による誘発反応の初期陽性波は刺激間隔20msecで初めて明瞭に認められ400msecではほぼ完全に回復した。サイアミラルソディウム20mg/kgの経静脈投与により誘発電位の初期陽性波は抑制され完全回復には120分を要した。以上よりPBNmでの反応の性質はPBNlでのそれと本質的に同様のものであった。

考 察

自律神経系を交感系と副交感系に分離することはLangley¹⁸により確立され、その解剖学的特徴は、前者が胸腰髄(thoracolumbar outflow)から出るのに対し、後者は脳幹および仙髄(cranio-sacral outflow)より出ることである。自律神経の本来の定義は遠心系に限られ、内臓の神経に含まれる求心系の成分は、一般の体性神経と同等のものとされた。しかし、内臓神経、迷走神経あるいは骨盤神経などの内臓性神経には、多量の求心性線維が含まれ¹⁹、機能的にはその中の遠心性成分とは不可分の関係にあり、自律神経の中に求心系を含める研究者が多い。

節状神経節下の迷走神経は呼吸、循環および消化器への遠心性線維と、胸部および腹部内臓の受容を伝達する求心性線維を含む重要な神経である。その機能は多岐にわたり、特に咳嗽、嘔吐等の胸、腹部内臓反射の重要な経路を成している²⁰⁻²²。ネコの迷走神経を形成する神経線維は、節状神経節の直下では、一側で約51,000本(有髄線維41,000本、無髄線維10,000本)で、このうち求心性線維は約32,000本(有髄線維4,000本、無髄線維28,000本)と報告されている²⁰。ネコの迷走神経腹腔枝に含まれる無髄線維の約90%は一般内臓性入力(general visceral afferent, GVA)線維であると考えられる²³。すなわち、迷走神経では遠心性線維よりも求心性線維の方が多く、その分枝のなかには耳介枝のように一般体性入力(general somatic afferent, GSA)線維もあるが²⁰、全体としてみると、迷走神経に含まれる求心性線維の大部分がGVA線維である²⁰。Patton¹⁹は、ネコの内臓神経、迷走神経、および骨盤神経の求心性有髄線維の直径を調べ、内臓神経は3~4 μ mと8~11 μ mの2峰性のヒストグラムを、

迷走神経については3~4 μ mに最大値を示す単峰性のヒストグラムを示し、迷走神経のヒストグラムは骨盤神経のそれと類似すると述べた。

迷走神経求心性線維の伝導速度について、0.95, 15, 17, 66m/sec(Middletonら²⁴)、12, 18.5, 80m/sec(Heinbecker²⁵)、2~60m/sec(Paintal²⁶)、8, 13, 50m/sec(Andersonら²⁷)、16~80m/sec(池田²⁸)等の報告がある。

迷走神経の求心性投射に関する研究は数多くある。延髄レベルでは、Andersonら²⁷が誘発電位法を用いて同側弧束核、両側Cajal核、三叉神経脊髄路、内側毛帯、内側毛帯の外側の延髄背外側部、疑核、および迷走神経運動核背側への投射を証明している。Cottleら⁹は網様体の傍正中部への投射を、Morestら¹¹は橋網様体への投射を報告している。Rhotonら³¹、Kerrら³²は内側楔状核腹外側部への投射を記載している。橋レベルではAllen³³がモルモットを用いた変性実験で、弧束核頭部が対側内側毛帯を経て視床へ投射していることを確認した。Carら³³は、ヒツジの上喉頭神経を電気刺激して三叉神経運動核の上で三叉神経主知覚核の近くの限られた部位で潜時2msecの誘発電位を記録し嚥下運動に関係するものだと推定している。Bernardら³⁴はネコの鼓索神経の味覚上行路を電気刺激し、三叉神経主知覚核の背内側に投射しているとした。Norgrenら^{35,36}はラットの弧束核から上行する味覚情報が同側の橋味覚野で中継されて、同側、一部は対側の視床味覚野(視床後内側腹側核小細胞部, parvocellular part of the posteromedial ventral nuclei, VPMpc)に達することを証明した。King³⁷、Loewyら³⁸、Mizunoら³⁹はネコの弧束核からPBNへの投射を証明した。中脳レベルでは、Dellら⁴⁰や浜辺⁴¹が中脳網様体、中心灰白質で潜時は12~14msecの誘発電位を記録している。視床レベルでは、Dellら⁴²が後内側腹側核(posteromedial ventral nuclei, VPM)では短潜時の正中中心核では潜時の長い誘発電位を記録している。Morest¹¹はネコの弧束核からVPMへの投射を記載している。Mizunoら³⁹はPBNからVPMpcへの直接投射を述べている。また、Becksteadら⁴³は弧束核からVPMpcへの直接投射を主張している。大脳皮質では、Carら³³が前頭葉皮質の嚥下部への投射を述べている。Baileyら⁴⁵は、迷走神経刺激時の脳波の変化を眼窩回で記録している。Siegfried^{44,45}も同様に迷走神経刺激における脳波変化を報告している。Yasuiら^{46,47}は、VPMpcから第43野、25野、35野への線維投射を報告している。小脳では、Hennemannら⁴⁸が下オリブ

核を経て登上線維による両側の小脳単小葉、山頂中間部、正中傍小葉への投射を記載している。藤井⁴⁹⁾は広く小脳半球、および虫部に多シナプス性に投射しているとした。

弧束核からの投射線維についてはこれまでに多くの研究⁴⁷⁻⁴⁹⁾がある。これらの報告は必ずしも一致しない点を含んでいる。弧束核からの投射部位としてつぎの4つの領域に分類できる。すなわち、①疑核・迷走神経背側運動核・脊髄中間外側核など、内臓領域へ軸索を送るニューロン群、②三叉神経運動核・顔面神経核・舌下神経核(それぞれ、咀嚼筋・表情筋・舌筋を支配する)などの運動ニューロン群、③下位脳幹の中継核、とくに結合腕傍核、④視床下部・扁桃体などの前脳基底部(basal forebrain)領域、である。これらのほか、小脳⁵⁰⁾、縫線核⁵¹⁾、青斑核^{52,53)}、などに軸索を送る弧束核ニューロンも報告されている。

結合腕傍核は橋被蓋の背外側部の吻側レベルにおいて、上小脳脚(結合腕部)を取り囲むニューロンの集合であり、通常、外側核(PBNl)と内側核(PBNm)が区別される³⁹⁾。PBNは初め味覚伝導路の中継核として注目されるようになった。かつて、弧束核の吻側部から上行する味覚路の神経線維は視床の味覚野に直接達するとされていたが、Norgrenら^{39,54)}はラットの弧束核から上行する味覚情報が同側の橋味覚野(pontine taste area)⁵⁴⁾(PBNに含まれる)で中継されてから、主として同側、一部は反対側の視床味覚野(視床後内側腹側核小細胞部)に達することを証明した。弧束核からPBNへの直接投射(主として同側性)は、ラット^{12,36)}のほか、ネコ³⁷⁻³⁹⁾やサル⁴⁾でも証明された。ネコの弧束核は主として反対側のPBNlと同側のPBNmへ投射線維を送るという³⁷⁾。また、ラットのPBNニューロンの中には、味覚線維からの入力と頸部の迷走神経からの入力が集まるものがあると報告されている¹⁶⁾。

Pittsら⁵⁵⁾は、ネコで橋、延髄の電気刺激を行い、橋吻側に呼吸中枢の律動性をもたらし呼吸調節中枢があると主張した。大西⁵⁶⁾はPBNに種々の電気刺激を与え、横隔神経の自家放電の変化を記録し、呼吸のリズムは橋、延髄の呼吸中枢の回路網によって形成されているとした。

本実験で頸部迷走神経の電気刺激によって、PBNlとPBNmにおいて両側に陽-陰-陽性の3相性波が得られた(図1, 2, 3, 4, 5)。初期陽性波の立ち上がり潜時は、PBNlでは 12.4 ± 0.5 msec, PBNmでは 9.5 ± 0.8 msecであった。このことは、迷走神経の電気刺激により、同側では主に同側弧束核を介した

PBNmでの反応と対側弧束核を介したPBNlでの反応が記録されたと考えられる。PBNmとPBNlでの反応の性質の電気生理学的差異については、多少の潜時の差が認められたが、閾値、高頻度刺激に対する反応、連続2発刺激に対する回復過程など本質的に差は認められなかった。以上より、迷走神経の求心性投射路は、両側性に弧束核を介し、同側弧束核からは同側PBNmと対側PBNlへ、対側弧束核からは同側PBNlと対側PBNmへと連絡していると推測される。今までに弧束核からPBNへの投射を組織学的に証明した報告は数多くあるが、頸部迷走神経からPBNへの投射を検索したものは少ない。特に、ネコ頸部迷走神経のPBNへの投射を電気生理学的に系統的に検索した報告はないように思われる。ネコは、骨性 TENT を有しているため、これを除去しなければ直視下に電極を橋上部へ刺入することは困難である。また、細胞に損傷を与えずに骨性 TENT を除去することはむずかしく、そのため PBN での電気生理学的検索が少ないと推測される。

また、山田⁵⁷⁾は、脳神経の特異な走行について、Kaliaら^{58,59)} Cirielloら⁶⁰⁾、Nomuraら⁶¹⁾の報告を検討し、延髄内の脳神経の走行は直線的な単純なものではなく、ヘアピンルートやV字型ルートをとることを指摘している。池田²⁰⁾は迷走神経を刺激し弧束核から誘発電位を記録したが、その立ち上がり潜時は2.8 msecであった。本実験で得られたPBNmでの反応の潜時は9.5 msecであったので、弧束核とPBNm間の伝達時間は6.7 msecと考えられ頸部迷走神経と弧束核間の伝達時間に比し大きな遅延がみられるのは、この脳神経の特異な走行とシスプス結合が関与していると考えられる。

バルビタール剤の神経系に対する作用については多くの研究がある。Frenchら⁶²⁾は、体性感覚誘発電位は脳幹網様体においては、大脳皮質知覚領におけるよりも遙かに著明にペントバルビタールによって抑制されたので、この薬剤の麻酔機序は脳幹に働くと推論した。Albe-Fessardら⁶³⁾は、視床の正中中心核を経て大脳皮質に投射する体性感覚誘発電位のペントバルビタールによる抑制を観察した。Yamamotoら⁶⁴⁾は、大脳皮質および脳幹網様体の誘発単位発射を同時に記録することにより、シナプスを多く含む経路ほどこの薬剤に鋭敏であると主張した。本実験において、サイアミラールソディウムの投与によって反応は抑制された。また、連続2発刺激による回復曲線では、完全な回復に400 msecの刺激間隔を要し、15 Hz以上の高頻度刺激では反応が得られなかった。これらの所見よ

り、迷走神経求心系の PBN への投射経路は脳幹網様体を介した多シナプス性であることが推定される。

以上より迷走神経求心系の PBN への投射経路の機能は、呼吸器官や上部消化管からの有害物質の排出だけでなく、呼吸の調節に影響を与えていると考えられる。

結 論

浅麻酔非動化ネコを用いて頸部迷走神経を電気刺激し、橋結合腕傍核外側核および内側核において平均加算法により誘発電位を記録した。

1. 結合腕傍核外側核では、陽-陰-陽の3相波が両側性に得られた。同側迷走神経刺激の場合、特に腹外側部で大きな反応が得られ、その初期陽性波の立ち上がり潜時は $12.4 \pm 0.5 \text{ msec}$ ($n=5$)、持続は $25.6 \pm 4.0 \text{ msec}$ 、振幅は $173.2 \pm 53.6 \mu\text{V}$ であった。対側迷走神経刺激の場合、初期陽性波の立ち上がり潜時は 16.5 msec 、振幅は $106.0 \mu\text{V}$ であった。

2. 結合腕傍核外側核において、15Hz 以上の高頻度刺激で反応が消失し、連続2発刺激による回復過程では完全回復に 400msec の刺激間隔を要した。サイアミールソディウム 20mg/kg 経静脈投与により反応が抑制され、完全回復に120分を要した。

3. 結合腕傍核内側核では、主としてその背内側部において、陽-陰-陽の3相波が両側性に得られた。同側迷走神経刺激の場合、初期陽性波の立ち上がり潜時は $9.5 \pm 0.8 \text{ msec}$ ($n=6$)、持続は $26.5 \pm 4.0 \text{ msec}$ 、振幅は $206.5 \pm 95.7 \mu\text{V}$ であった。対側迷走神経刺激の場合、初期陽性波の立ち上がり潜時は 11.4 msec 、振幅は $118.0 \mu\text{V}$ であった。迷走神経刺激による結合腕傍核内側核での誘発電位は刺激閾値、刺激頻度、2発刺激による反応性およびバルビタールの影響の点で結合腕傍核外側核での誘発電位と同様であった。

以上より迷走神経求心系は、橋結合腕傍核外側核および内側核へ両側性に投射し、脳幹網様体を介した多シナプス性の反応であると結論される。

謝 辞

稿を終えるに臨み、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜りました恩師山本信二郎名誉教授並びに山下純宏教授に深甚の謝意を表します。また本研究の遂行にあたり常に適切な御指導と御教示を賜った伊藤治英助教授、池田清延講師他教室員の皆様に深く感謝いたします。

文 献

1) Cottle, M. K.: Degeneration studies of

primary afferents of IXth and Xth cranial nerves in the cat. *J. Comp. Neurol.*, **122**, 329-345 (1964).

2) Kerr, F. W. L. & Rochester, M.: Facial, vagal and glossopharyngeal nerves in the cat. *Arch. Neurol.*, **6**, 264-281 (1962).

3) Anderson, F. D. & Berry, C. M.: An oscillographic study of central pathways of the vagus nerve in the cat. *J. Comp. Neurol.*, **106**, 163-181 (1956).

4) Beckstead, R. M., Morse, J. R. & Norgren, R.: The nucleus of the solitary tract in the monkey: Projections to the thalamus and brain stem nuclei. *J. Comp. Neurol.*, **190**, 13-26 (1980).

5) Ciriello, J. & Caverson, M. M.: Bidirectional cardiovascular connections between ventrolateral medulla and nucleus of the solitary tract. *Brain Res.*, **362**, 273-281 (1986).

6) Cottle, K. M. W. & Calaresu, F. R.: Projections from the nucleus and tractus solitarius in the cat. *J. Comp. Neurol.*, **161**, 143-158 (1975).

7) Euler, C. von., Hayward, J. N., Marttila, I. & Wyman, R. J.: Respiratory neurones of the ventrolateral nucleus of the solitary tract of cat: Vagal input, spinal connections and morphological identification. *Brain Res.*, **61**, 1-22 (1973).

8) Euler, C. von., Hayward, J. N., Marttila, I. & Wyman, R. J.: The spinal connections of the inspiratory neurones of the ventrolateral nucleus of the cat's tractus solitarius. *Brain Res.*, **61**, 23-33 (1973).

9) Kannan, H. & Koizumi, K.: Pathways between the nucleus tractus solitarius and neurosecretory neurons of the supraoptic nucleus: Electrophysiological studies. *Brain Res.*, **213**, 17-28 (1981).

10) Loewy, A. D. & Burton, H.: Nuclei of the solitary tract: Efferent projections to the lower brain stem and spinal cord of the cat. *J. Comp. Neurol.*, **181**, 421-450 (1978).

11) Morest, D. K.: Experimental study of the projections of the nucleus of the tractus solitarius and the area posterema in the cat. *J. Comp. Neurol.*, **130**, 277-300 (1967).

12) Norgren, R.: Projections from the nucleus of the solitary tract in the rat. *Neuroscience*, **3**, 207-218 (1978).

- 13) **Palkovists, M. & Zaborszky, L.**: Neuroanatomy of central cardiovascular control. Nucleus solitarii: Afferent and efferent neuronal connections in relation to the baroreceptor reflex arc. *Prog. Brain Res.*, **47**, 9-43 (1977).
- 14) **Ricardo, J. A. & Koh, E. T.**: Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures in the rat. *Brain Res.*, **153**, 1-26 (1978).
- 15) **Sawchenko, P. E.**: Central connections of the sensory and motor nuclei of the vagus nerve. *J. Auton. Nerv. Syst.*, **9**, 13-26 (1983).
- 16) **Hermann, G. E. & Rogers, R. C.**: Convergence of vagal and gustatory afferent input within the parabrachial nucleus of the rat. *J. Auton. Nerv. Syst.*, **13**, 1-17 (1985).
- 17) 羽場勝彦: 猫の下位脳幹定位脳座標図. 十全医会誌, **87**, 135-183 (1978).
- 18) **Langley, J. N.**: On the reaction of cells and of nerve endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and curari. *J. Physiol.*, **33**, 374-413 (1905).
- 19) **Patton, H. D.**: Taste, olfaction and visceral sensation. In F. J. F. (ed.), *A Text Book of Physiology*, 17th ed. p377-398, W. B. Saunders, Philadelphia & London, 1955.
- 20) 池田清延: 迷走神経-横隔神経反射に関する研究. その中枢神経機構について. 十全医会誌, **91**, 1007-1022 (1982).
- 21) 宮森正郎: 迷走神経-横隔神経反射の頸髄内経路. 十全医会誌, **91**, 165-176 (1982).
- 22) 正印克夫: 迷走神経求心系の刺激に対する頸髄並びに呼吸系神経の反応. 十全医会誌, **96**, 872-884 (1987).
- 23) **Yamamoto, S.**: Reflex discharges in phrenic and abdominal muscle nerves to vagal afferent nerve stimulation. *Exp. Neurol.*, **13**, 402-417 (1965).
- 24) **Mei, N., Condamin, M. & Boyer, A.**: The composition of the vagus nerve of the cat. *Cell Tissue Res.*, **209**, 423-431 (1980).
- 25) **Agostoni, E., Chinnock, J. E., Daly, M. de B. & Murray, J. G.**: Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs, and abdominal viscera in the cat. *J. Physiol.*, **135**, 182-205 (1957).
- 26) **Nomura, S. & Mizuno, N.**: Central distribution of primary afferent fibers in the Arnold's nerve (the auricular branch of the vagus nerve): A transganglionic HRP study in the cat. *Brain Res.*, **292**, 199-205 (1984).
- 27) **Paintal, A. S.**: Vagal afferent fibres. *Ergeb. Physiol.*, **52**, 74-156 (1963).
- 28) **Middleton, S., Middleton, H. H. & Grundfest, H.**: Spike potentials and cardiac effects of mammalian vagus nerve. *Am. J. Physiol.*, **162**, 545-552 (1950).
- 29) **Heinbecker, P.**: The potential analysis of the turtle and cat sympathetic and vagus nerve trunks. *Am. J. Physiol.*, **93**, 284-306 (1930).
- 30) **Paintal, A. S.**: The conduction velocities of respiratory and cardiovascular afferent fibres in the vagus nerve. *J. Physiol.*, **121**, 341-359 (1953).
- 31) **Rhoton, A. L., O'leary, J. L. & Ferguson, J. P.**: The trigeminal, facial, vagal and glossopharyngeal nerves in the monkey. *Arch. Neurol.*, **14**, 530-540 (1966).
- 32) **Allen, W. F.**: Origin and destination of the secondary visceral fibers in the guinea-pig. *J. Comp. Neurol.*, **35**, 275-311 (1923).
- 33) **Car, A., Jean, A. & Roman, C.**: A pontine primary relay for ascending projections of the superior laryngeal nerve. *Exp. Brain Res.*, **22**, 197-210 (1975).
- 34) **Bernard, R. A. & Nord, S. G.**: A first-order synaptic relay for taste fibers in the pontine brain stem of the cat. *Brain Res.*, **30**, 349-356 (1971).
- 35) **Norgren, R. & Leonard, C. M.**: Taste pathways in rat brainstem. *Science*, **173**, 1136-1139 (1971).
- 36) **Norgren, R. & Leonard, C. M.**: Ascending central gustatory pathways. *J. Comp. Neurol.*, **150**, 217-238 (1973).
- 37) **King, G. W.**: Topology of ascending brainstem projections to nucleus parabrachialis in the cat. *J. Comp. Neurol.*, **191**, 615-638 (1980).
- 38) **Loewy, A. D. & Burton, H.**: Nuclei of the solitary tract: Efferent projections to the lower brainstem and spinal cord of the cat. *J. Comp. Neurol.*, **181**, 421-450 (1978).
- 39) **Mizuno, N., Nomura, S. & Takeuchi, Y.**: The parabrachial nucleus as an intermediate relay

station of the visceral afferent pathway in the cat. Integrative Control Functions of the Brain, Vol. 3. In Ito, M., Tsukahara, N., Kobota, K. & Yagi, K. (eds.), p51-64, Kodansya LTD., Tokyo/Elsevier, Amsterdam, 1980.

40) Dell, P. & Olson, R.: Projections "secondaires" mésentéphaliques, diencephaliques et amygdaliennes des afférences viscérales vagales. C. R. Soc. Biol. (Paris), **145**, 1088-1090 (1951).

41) 浜辺 昇: 迷走神経の求心性機構に関する研究. ことにその中枢性制御機構について. 十全医会誌, **74**, 91-120 (1966).

42) Dell, P. & Olson, R.: Projections thalamiques corticales et cérébelleuses des afférences viscérales vagales. C. R. Soc. Biol. (Paris), **145**, 1084-1088 (1951).

43) Bailey, P. & Bremer, F.: A sensory cortical representation of the vagus nerve with a note on the efferents of low blood pressure on the cortical electrogram. J. Neurophysiol., **1**, 405-412 (1938).

44) Siegfried, J.: Topographie des projections corticales du nerf vague chez le chat. Helv. Physiol. Acta., **19**, 269-278 (1961).

45) Siegfried, J.: Les projections corticales du nerf vague chez le bouc. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., **14**, 535-539 (1962).

46) Yasui, Y., Itoh, K. & Mizuno, N.: Projections from the parvocellular part of the posteromedial ventral nucleus of the thalamus to the lateral amygdaloid nucleus in the cat. Brain Res., **292**, 151-155 (1984).

47) Yasui, Y., Itoh, K., Kaneko, T., Sugimoto, T. & Mizuno, N.: Direct projections from the parvocellular part of the posteromedial ventral nucleus of the thalamus to the infralimbic cortex in the cat. Brain Res., **368**, 384-388 (1986).

48) Hennemann, H. E. & Rubia, F. J.: Vagal representation in the cerebellum of the cat. Pflügers Arch., **375**, 119-123 (1978).

49) 藤井登志春: ネコ迷走神経求心系の小脳皮質への投射. 十全医会誌, **97**, 13-28 (1988).

50) Somana, R. & Walberg, F.: Cerebellar afferents from the nucleus of the solitary tract. Neurosci. Lett., **11**, 41-47 (1979).

51) Aghajanian, G. K. & Wang, R. Y.: Habenular and other midbrain raphe afferents demon-

strated by a modified retrograde tracing technique. Brain Res., **122**, 229-242 (1977).

52) Cedarbaum, J. M. & Aghajanian, J. K.: Afferent projections to the rat locus coeruleus as determined by a retrograde tracing technique. J. Comp. Neurol., **187**, 1-16 (1978).

53) Sakai, K., Touret, M., Salvetti, D. Legerer, L. & Jouvett, M.: Afferent projections to the cat locus coeruleus as visualized by the horseradish peroxidase technique. Brain Res., **119**, 21-41 (1977).

54) Norgren, R. & Pfaffmann, C.: The pontine taste area in the rat. Brain Res., **91**, 99-117 (1975).

55) Pitts, R. F., Magoun, H. W. & Ranson, S. W.: The origin of respiratory rhythmicity. Am. J. Physiol., **127**, 654-670 (1939).

56) 大西寛明: ネコ橋吻側背外側部 (呼吸調節中枢) 刺激の横隔神経および延髄呼吸性ニューロンに及ぼす影響. 十全医会誌, **91**, 137-152 (1982).

57) 山田 担: 自律神経の解剖, 一末梢と中枢との関連. 精神神経薬理, **5**, 619-671 (1983).

58) Kalia, M. & Mesulam, M. M.: Brain stem projections of sensory and motor components of the vagus complex of the cat. I. The cervical vagus and nodosa ganglia. J. Comp. Neurol., **193**, 435-465 (1980).

59) Kalia, M. & Mesulam, M. M.: Brain stem projections of sensory and motor components of the vagus complex of the cat. II. Laryngeal, tracheobronchial, pulmonary, cardiac and gastrointestinal branches. J. Comp. Neurol., **193**, 467-508 (1981).

60) Ciriello, J., Hryciak, A. W. & Calaresu, F. R.: Glossopharyngeal and vagal afferent projections to the brain stem of the cat: A horseradish peroxidase study. J. Auton. Nerv. Syst., **4**, 63-79 (1981).

61) Nomura, S. & Mizuno, N.: Central distribution of efferent and afferent components of the cervical branches of the vagus nerve. Anat. Embryol., **166**, 1-18 (1983).

62) French, J. D., Verzeano, M. & Magoun, H. W.: A neural basis of the anesthetic state. Arch. Neurol. Psychiat., **69**, 519-529 (1953).

63) Albe-Fessard, D. & Rougeul, A.: Activités d'origine somesthésique évoquées sur le cortex non-spécifique du chat anesthésié au chloralose:

Rôle du centre médiandu thalamus. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., **10**, 131-152 (1958).

64) Yamamoto, S. & Schaeppi, U.: Effects of

pentothal on neural activity in somatosensory cortex and brain stem in cat. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., **13**, 248-256 (1961).

Projections of Vagal Nerve Afferents to the Parabrachial Nuclei of Cat

Shigeru Someya, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Jusen Med. Soc., **98**, 755—767 (1989)

Key words vagal nerve, parabrachial nuclei, lateral parabrachial nuclei, medial parabrachial nuclei, evoked potential

Abstract

Projections of vagal nerve afferents to the lateral and medial parabrachial nuclei were studied by recording potentials induced therein by stimulation of vagal nerves in lightly anesthetized and immobilized cats. In the lateral parabrachial nuclei, triphasic positive-negative waves were recorded bilaterally. The initial latency of the initial positive wave was 12.4 ± 0.5 msec ($n=5$), its duration was 25.6 ± 4.0 msec and its amplitude was $173.2 \pm 53.6 \mu V$ in ipsilateral vagal nerve stimulation. In the ipsilateral lateral parabrachial nuclei, the evoked potential vanished at repetitive stimulation at 15 Hz and above. On double stimulation of vagal nerve, a stimulus interval longer than 400 msec was needed for complete recovery of response. Under intravenous administration of thiamylal sodium (20 mg/kg), the evoked potential was suppressed, and an interval of 120 minutes was needed for complete recovery of response. In the ipsilateral medial parabrachial nuclei, the initial latency of the initial positive wave was 9.5 ± 0.8 msec ($n=6$), its duration was 26.5 ± 4.0 msec and its amplitude was $206.5 \pm 95.6 \mu V$. The characteristics of the response in the medial parabrachial nuclei were essentially the same as those of the response in the lateral parabrachial nuclei. The present study shows that vagal nerve afferents project to the lateral and medial parabrachial nuclei bilaterally. It is suggested that the vagal nerve afferent pathway to the parabrachial nuclei is polysynaptic in nature and passes through the reticular formation of the brain stem.